

CN1314333-A

Title: Method for asymmetrically synthesizing secondary propiolic alcohol compound

Inventor(s): JIANG B, XIONG W, CHEN Z

Patent Assignee Name: SHANGHAI INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY, CHINESE
CHEMISTRY OF SCIENCES

Abstract:

NOVELTY - By utilizing chiral alkamine or chiral amino glycol as ligand and in the presence of difluoromesylic acid metal reagent or trifluoromesylic acid metal reagent and alkali, optically active secondary propiolic alcohol compound is obtained through the addition reaction of terminal alkyne to aldehyde. The method has the advantages of moderate reaction condition, high stereo selectivity and low cost.

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C 33/042

C07C 29/42

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01105779.3

[43] 公开日 2001 年 9 月 26 日

[11] 公开号 CN 1314333A

[22] 申请日 2001.3.23 [21] 申请号 01105779.3

[71] 申请人 中国科学院上海有机化学研究所

地址 200032 上海市枫林路 354 号

[72] 发明人 姜 标 熊文南 陈自立

[74] 专利代理机构 上海华东专利事务所

代理人 邱震中

权利要求书 1 页 说明书 8 页 附图页数 0 页


[54] 发明名称 一种不对称合成二级丙炔醇类化合物的方法

[57] 摘要

本发明涉及一种高立体选择性地合成二级丙炔醇类化合物的方法,以手性氨基醇或手性 氨基二醇作为配体,在二氟甲磺酸金属试剂或三氟甲磺酸金属试剂和碱存在下,末端炔对醛 的加成反应得到光学活性的二级丙炔醇类化合物。该方法具有反应条件温和,立体选择性强,价格便宜等优点。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

1. 一种合成二级丙炔醇类化合物的方法, 其特征在于 $-10^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ 时, 以手性氨基醇或手性氨基二醇作为配体, 在非质子溶剂中配位后, 加入末端炔和醛反应 0.5-60h, 醛: 炔: 配体: 二氟甲磺酸金属试剂或三氟甲磺酸金属试剂: 碱的摩尔比为 1: 0.5-5: 0.5-5: 0.2-5: 0.1-5, 生成光学纯的二级丙炔醇类化合物, 并且当反应物有三氟甲磺酸锌试剂时, 配体仅为手性氨基二醇, 所述醛是 C_{1-10} 的芳香醛、取代芳香醛、杂芳香醛和脂肪醛。
2. 如权利要求 1 所述的合成二级丙炔醇类化合物的方法, 其特征在于碱为氮原子上含有孤对电子的胺、吡啶、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一烷-7-烯、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬烷-5-烯、二异丙基乙基胺。
3. 如权利要求 1 所述的合成二级丙炔醇类化合物的方法, 其特征在于所述二氟甲磺酸金属试剂或三氟甲磺酸金属试剂的金属为锌、银、镉、汞、铜、铅、镉、铋、铊或锡。
4. 如权利要求 1 所述的合成二级丙炔醇类化合物的方法, 其特征在于所述手性氨基醇配体为手性 *N,N*-二甲基降麻黄碱或 *N*-甲基麻黄碱, 所述手性氨基二醇配体是分子式为

 的手性 2-取代氨基-1-(4-取代苯基)-1,3-丙二醇, 式中 $\text{R} = \text{H}, \text{NO}_2, \text{SO}_2\text{Me}, \text{COCH}_3$, R^3 或 $\text{R}^4 = \text{C}_{1-6}$ 的烷基或环烷基, R^3 和 R^4 是相同或不同的基团。
5. 如权利要求 1 所述的合成二级丙炔醇类化合物的方法, 其特征在于非质子溶剂为甲苯、二卤甲烷、三卤甲烷、四氯化碳、四氢呋喃、乙腈、丙酮、二甲亚砜。
6. 如权利要求 1 所述的合成二级丙炔醇类化合物的方法, 其特征在于所述末端炔是 C_{1-10} 的芳香末端炔、取代芳香末端炔、杂芳基和脂肪末端炔。
7. 如权利要求 1 所述的合成二级丙炔醇类化合物的方法, 其特征在于醛: 炔: 手性氨基醇配体: 金属试剂: 碱的摩尔比为 1: 0.8-2: 0.8-2: 0.5-2: 0.5-2。

说明书

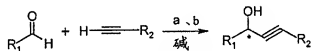
一种不对称合成二级丙炔醇类化合物的方法

本发明涉及一种不对称合成二级丙炔醇类化合物的方法

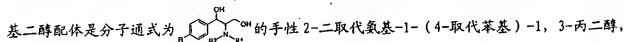
光学纯的二级丙炔醇类化合物是立体选择性地合成一些具有生物活性化合物的重要砌块。不对称金属炔对醛的亲核加成是合成这类化合物的一个重要方法，只有少数文献报道不对称金属炔对醛的加成反应。例如文献 J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 3151 中炔硼对醛的不对称加成反应，文献 Chem. Lett. 1980, 255 中炔锂对醛的不对称加成反应等，文献 J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 1806 报道在三氟甲磺酸锌、碱和 *N,N*-二甲基降麻黄碱存在下，不对称末端炔对醛的加成反应得到高立体选择性的二级丙炔醇类化合物。

本发明的目的是提供一种不对称合成二级丙炔醇类化合物的方法。

本发明提供了一种不对称合成二级丙炔醇类化合物的方法，即以手性氨基醇或手性氨基二醇作为配体，在非质子溶剂中配位后，加入末端炔和醛反应生成二级丙炔醇类化合物，反应式如下：



a 为二氟甲磺酸金属试剂或三氟甲磺酸金属试剂，可用分子通式描述为 $M(OSO_2CF_2H)_n$ 或 $M(OSO_2CF_3)_n$ ，其中 *M*=锌、银、镉、汞、铟、铅、镉、铋、锑或锡，*n*=1-3。 *b* 为手性氨基醇或手性氨基二醇配体并且当上述反应物有三氟甲磺酸锌试剂时，本发明所使用的配体仅为手性氨基二醇。上述 R^1 或 $R^2 = C_{1-20}$ 的烷基、芳基、取代芳基或杂芳基等，所述杂原子是 N、O 或 S；所述碱为三乙胺、二异丙基乙胺、*N,N*-二甲基甲酰胺等氮原子上含有孤对电子的胺，吡啶、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一烷-7-烯(DBU)、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬烷-5-烯(DBN)等；所述手性氨基醇配体为 *N,N*-二甲基降麻黄碱或 *N*-甲基麻黄碱等；所述手性氨基二醇配体是分子通式为



式中 $R = H, NO_2, SO_2Me, COCH_3$ ， R^1 或 $R^2 = C_{1-6}$ 的烷基或环烷基， R^1 和 R^2 、 R^3 和 R^4 是相同或不同的基团；所述非质子溶剂为甲苯、二卤甲烷、三卤甲烷、四氯化碳、四氢呋喃、乙腈、丙酮、乙醇、二甲亚砜等。

具体来说，本发明方法是在 -10℃~100℃ 时，在非质子溶剂中，加入金属试剂、手性氨基醇或手性氨基二醇配体、碱、末端炔和醛，充分反应后得到二级丙炔醇类化合物。其中醛：

炔: 配体: 金属试剂: 碱的摩尔比为 1: 0.5-5: 0.5-5: 0.2-5: 0.1-5, 推荐为 1: 0.8-2: 0.8-2: 0.5-2: 0.5-2。反应时间为 0.5-60 小时, 反应中还可延长反应时间或增加反应物用量。

本发明与文献报道的技术相比, 反应条件温和, 立体选择性高, 手性配体价格便宜, 而且二氟甲磺酸锌便宜易得, 而手性配体 2-(N, N-二取代氨基)-1-(4-取代苯基)-1, 3-丙二醇也比 N-甲基麻黄碱更实用。

以下实施例有助于理解本发明, 但不限于本发明的内容

实施例 1

(S)-1-环己基-3-苯基-2-丙炔-1-醇的制备

在氮气保护下, 二氟甲磺酸锌 (180 mg, 0.55 mmol, 1.1 eq) 和 (-)-N, N-二甲基降麻黄碱 (108 mg, 0.602 mmol, 1.2 eq) 的甲苯 (2 mL) 溶液中, 加入三乙胺 (61 mg, 0.602 mmol, 1.2 eq), 混合溶液在室温下搅拌 2 h, 加入苯乙炔 (61 mg, 0.6 mmol, 1.2 eq), 室温下搅拌 0.5 h 后加入环己醛 (58 mg), 搅拌 12 h, 加入饱和氯化铵水溶液 (3 mL), 乙醚萃取 (3 × 10 mL)。合并的有机溶剂用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥。产品用硅胶柱层析分离得到 96 mg (S)-1-环己基-3-苯基-2-丙炔-1-醇, 收率为 90%, 97% ee 值用手性 HPLC 柱测定。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.45 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 3H), 4.40-4.30 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.00-1.58 (m, 1H), 1.36-1.05 (m, 11H)。

实施例 2

(S)-4-甲基-1-苯基-1-戊炔-3-醇的制备

在氮气保护下, 二氟甲磺酸锌 (180 mg, 0.55 mmol, 1.1 eq) 和 (-)-N, N-二甲基降麻黄碱 (108 mg, 0.602 mmol, 1.2 eq) 的甲苯 (2 mL) 溶液中, 加入三乙胺 (61 mg, 0.602 mmol, 1.2 eq), 混合溶液在室温下搅拌 2 h, 加入苯乙炔 (61 mg, 0.6 mmol, 1.2 eq), 室温下搅拌 0.5 h 后加入异丁醛 (43 mg), 搅拌 24 h, 加入饱和氯化铵水溶液 (3 mL), 乙醚萃取 (3 × 10 mL)。合并的有机溶剂用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥。产品用硅胶柱层析分离得到 44 mg (S)-4-甲基-1-苯基-1-戊炔-3-醇, 收率为 92%, 97% ee 值用手性 HPLC 柱测定。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.4 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 4.38 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.04 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.05 (dd, J = 6.7 Hz, 6H)。

实施例 3

下表中心序号 7 中醛、炔、配体、金属试剂与碱的摩尔比为 1:2.0:2.0:0.8:3.0, 序号 11、12 中醛、炔、配体、金属试剂与碱的摩尔比为 1:0.6:2:2:5, 序号 15 中醛、炔、配体、金属试剂与碱的摩尔比为 1:2.0:0.5:5:0.5。* 绝对构型根据与已知化合物相比较确定。° ee 值用手性 HPLC 柱测定。实验步骤和其它实验条件同实施例 1:

序号	醛	炔	反应时间 (h)	收率%	绝对构型	ee%
1	环己醛	苯乙炔	12	90	S	97
2	环己醛	苯丁炔	12	87	S	99.7
3	环丙醛	苯辛炔	12	79	S	95
4	异丙醛		24	82	S	93
5	异丙醛	苯丙炔	12	84	S	92.5
6	2-乙基丁醛	2-吡啶乙炔	12	85	S	97.5
7	正庚醛	对硝基苯乙炔	12	86	S	89
8	叔丁醛	苯乙炔	12	85	S	94
9	丙烯醛	间甲氧基苯乙炔	12	81	S	86.6
10	糠醛	苯丁炔	12	78	S	98
11	间甲氧基苯甲醛	苯乙炔	24	45	S	96
12	苯甲醛	苯戊炔	24	42	S	95.5
13		苯乙炔	24	57	S	93
14		环丙炔	24	63	R	88
15	对硝基苯甲醛	苯乙炔	60	44	S	90

实施例 4

(R)-1-环己基-3-苯基-2-丙炔-1-醇的制备

在氮气保护下, 三氟甲磺酸铈 (200 mg, 0.55 mmol, 1.1 eq) 和 (1S, 2S)-(+)-N,N-

二甲基氨基)-1-(4-硝基苯基)-1, 3-丙二醇 (127 mg, 0.602 mmol, 1.2 eq) 的 THF (2 mL) 溶液中, 加入三乙胺 (61 mg, 0.602 mmol, 1.2 eq), 混合溶液在室温下搅拌 2 h, 加入苯乙炔 (61 mg, 0.6 mmol, 1.2 eq), 室温下搅拌 0.5 h 后加入环己醛 (58 mg), 搅拌 12 h, 加入饱和氯化铵水溶液 (3 mL), 乙醚萃取 (3×10 mL)。合并的有机溶剂用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥。产品用硅胶柱层析分离得到 96 mg (R)-1-环己基-3-苯基-2-丙炔-1-醇, 收率为 73%, 97% ee 值用手性 HPLC 柱测定。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.45 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 3H), 4.40-4.30 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.00-1.58 (m, 1H), 1.36-1.05 (m, 11H)。



实施例 5

(R)-4-甲基-1-苯基-1-戊炔-3-醇的制备

在氮气保护下, 三氟甲磺酸锌 (360 mg, 1 mmol, 2 eq) 和 (1S, 2S)-(+)-N,N'-二环己基氨基)-1-(4-甲酰苯基)-1, 3-丙二醇 (0.602 mmol, 1.2 eq) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中, 加入 DBU (0.602 mmol, 1.2 eq), 混合溶液在室温下搅拌 2 h, 加入苯乙炔 (122 mg, 1.2 mmol, 2.4 eq), 室温下搅拌 0.5 h 后加入异丁醛 (86 mg, 2.4 eq), 80℃ 反应 5 小时, 加入饱和氯化铵水溶液 (3 mL), 乙醚萃取 (3×10 mL)。合并的有机溶剂用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥。产品用硅胶柱层析分离得到 88 mg (R)-4-甲基-1-苯基-1-戊炔-3-醇, 收率为 61%, 87% ee 值用手性 HPLC 柱测定。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.4 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 4.38 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.04 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.05 (dd, J = 6.7 Hz, 6H)。

实施例 6

下表中的^a绝对构型根据与已知化合物相比较确定。^bee 值用手性 HPLC 柱测定。^c甲苯作为溶剂。^dTHF 作为溶剂。序号 1、2 和 5 中三氟甲磺酸锌: 配体: 炔: 醛: 碱=2: 1: 1.2: 1: 1.2, 其它的三氟甲磺酸锌: 配体: 炔: 醛: 碱=1.2: 1: 1.2: 1: 1.2。实验步骤及其它条件同实施例 4:

序号	醛	炔	反应时间 (h)	收率%	绝对构型 ^a	ee% ^{b,c}	Ee% ^d
1	环己醛	叔丁炔	12	73	R	91	97
2	环丙醛	十八碳炔	12	64	R	85	94
3	异丙醛		12	61	R	88	93
4	2-乙基丁醛	3-吡啶乙炔	12	65	R	79	97.5
5	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CHO	苯乙炔	12	67	R	76	93.5
6	糠醛	苯丁炔	24	45	R	—	95.5
7	间甲氧基苯甲醛	苯庚炔	24	35	R	74	93
8	苯甲醛		24	38	R	75	99

实施例 7

(S)-1-环己基-3-苯基-2-己炔-1-醇的制备

在氮气保护下, 二氟甲磺酸锌 (180 mg, 0.55 mmol, 1.1 eq) 和 (1S, 2S)-(+)-*N,N*-二甲基氨基)-1-(4-硝基苯基)-1, 3-丙二醇 (127 mg, 0.602 mmol, 1.2 eq) 的 CH_3CN (2 mL) 溶液中, 加入 1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬烷-5-烯 (0.1 mmol, 0.2 eq), 混合溶液在室温下搅拌 2 h, 加入苯戊炔 (61 mg, 0.6 mmol, 1.2 eq), 室温下搅拌 0.5 h 后加入异丁醛 (58 mg), 搅拌 12 h, 加入饱和氯化铵水溶液 (3 mL), 乙醚萃取 (3×10 mL)。合并的有机溶剂用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥。产品用硅胶柱层析分离得到 96 mg (*R*)-1-环己基-6-苯基-2-己炔-1-醇, 收率为 89%。93% ee 值用手性 HPLC 柱测定。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.10-7.25 (m, 5H), 4.40-4.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.29 (m, 2H), 2.15 (2H, m), 2.00-1.58 (m, 1H), 1.36-1.05 (m, 8H)。

实施例 8


(R)-1-环丙基-3-苯基-2-丙炔-1-醇的制备

在氮气保护下, 二氟甲磺酸锌 (327 mg, 1 mmol, 2 eq) 和 (1S, 2S)-(+)-*N,N*-二甲基氨基)-1-(4-硝基苯基)-1, 3-丙二醇 (127 mg, 0.602 mmol, 1.2 eq) 的甲苯 (2 mL) 溶液中, 加入三乙胺 (132 mg, 1.2 mmol, 2.4 eq), 混合溶液在室温下搅拌 2 h, 加入苯乙炔 (132 mg, 1.2 mmol, 2.4 eq), 室温下搅拌 0.5 h 后加入环丙醛 (83 mg), 60 $^\circ\text{C}$ 搅拌 1 h, 加入饱和氯化铵水溶液 (3 mL), 乙醚萃取 (3×10 mL)。合并的有机溶剂用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥。产品用硅胶柱层析分离得到 88 mg (*R*)-1-环丙基-3-苯基-2-丙炔-1-醇, 收率为 92%。77% ee 值用手性 HPLC 柱测定。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.4 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 4.38 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.04 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.05 (d, $J = 6.7$ Hz, 4H)。

实施例 9

下表中实验步骤和其它实验条件同实施例 4:

序号	醛	炔	反应时间 (h)	收率%	绝对构型 ^a	Ee %
1	环己醛	苯丁炔	12	86	R	98
2	环丙醛	苯辛炔	18	76	R	93

3	异丙醛	对苯硫基苯乙炔	12	67	R	94
4	2-乙基丁醛	2-呋喃乙炔	12	75	R	96.5
5	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{CHO}$	苯乙炔	12	67	R	90.5
6	糠醛	壬炔	24	45	R	93.5
7	间甲氧基苯甲醛	苯乙炔	24	35	R	95
8	苯甲醛	3-噻吩乙炔	24	61	R	91
9	苯甲醛	 $(\text{CH}_2)_{10}\text{C}=\text{CH}$	24	38	R	97

^a 绝对构型根据与已知化合物相比较确定。^b ee 值用手性 HPLC 柱测定。^c THF 作为溶剂。

实施例 10

(R)-1-环己基-3-对甲氧苯基-2-戊炔-1-醇的制备

在氮气保护下, 二氧甲磺酸锌(540mg, 1.6 mmol, 3.3 eq) 和 (1S, 2S)-(+)-N-甲基-N-丁基氨基)-1-苯基-1, 3-丙二醇 (97.5mg, 0.502 mmol, 1.0 eq) 的 CHCl_3 (2 mL) 溶液中, 加入 1,8-二氧杂双环[5.4.0]十一烷-7-烯 (0.602 mmol, 1.2 eq), 混合溶液在室温下搅拌 6 h, 加入对甲氧苯基乙炔 (79 mg, 0.6 mmol, 1.2 eq 或 316mg, 2.4mmol, 4.8eq), 室温下搅拌 0.5 h 后加入环己醛 (67 mg), 搅拌 12 h, 加入饱和氯化铵水溶液 (3 mL), 乙醚萃取 (3×10 mL)。合并的有机溶剂用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥。产品用硅胶柱层析分离得到 124 mg (R)-1-环己基-3-对甲氧苯基-2-戊炔-1-醇, 收率为 83%。76% ee 值用手性 HPLC 柱测定。¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.2 (m, 2H), 6.9 (m, 2H), 4.5 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.8 (s, 3H), 2.5 (m, 1H), 1.45-1.55 (m, 9H)。

实施例 11

(R)-1-叔丁基-5-苯基-2-戊炔-1-醇的制备

在氮气保护下, 三氧甲磺酸锌(200 mg, 0.55 mmol, 1.1 eq) 和 (1S, 2S)-(+)-N,N-二甲基氨基)-1-(4-甲磺酰苯基)-1, 3-丙二醇 (164 mg, 0.602 mmol, 1.2 eq) 的二甲基亚砜(2 mL) 溶液中, 加入二异丙基乙基胺(77 mg, 0.602 mmol, 1.2 eq), 混合溶液在室温下搅拌 2 h, 加入苯丁炔 (78 mg, 0.6 mmol, 1.2 eq), 室温下搅拌 0.5 h 后加入叔丁基甲醛 (47 mg), 50 °C 搅拌 12 h, 加入饱和氯化铵水溶液 (3 mL), 乙醚萃取 (3×10 mL)。合并的有机

溶剂用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥。产品用硅胶柱层析分离得到 108 mg (R)-1-叔丁基-5-苯基-2-戊炔-1-醇，收率为 91%。88% ee 值用手性 HPLC 柱测定。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (m, 5H), 4.25 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.44 (m, 4H), 1.01 (s, 6H)。

实施例 12

(S)-1-环丙基-3-苯基-2-丙炔-1-醇的制备

在氮气保护下，二氯甲磺酸锡 (224mg, 0.55 mmol, 1.1 eq) 和 (1S, 2S)-(+)-N,N-二甲基氨基)-1-(4-硝基苯基)-1, 3-丙二醇 (127 mg, 0.602 mmol, 1.2 eq) 的 CH₃CN (2 mL) 溶液中，加入三乙胺 (61 mg, 0.602 mmol, 1.2 eq)，混合溶液在室温下搅拌 2 h，加入苯乙炔 (61 mg, 0.6 mmol, 1.2 eq 或 46mg, 0.45mmol, 0.9eq)，室温下搅拌 0.5 h 后加入环丙醛 (58 mg)，85 °C 下搅拌 8 h，加入饱和氯化铵水溶液 (3 mL)，乙醚萃取 (3×10 mL)。合并的有机溶剂用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥。产品用硅胶柱层析分离得到 96 mg (S)-1-环丙基-3-苯基-2-丙炔-1-醇，收率为 80%。76% ee 值用手性 HPLC 柱测定。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.4 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 4.38 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.04 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.05 (d, J = 6.7 Hz, 4H)。

实施例 13

(S)-2-甲基-7-(N-甲基-2-吡咯)-4-庚炔-3-醇的制备

在氮气保护下，三氯甲磺酸银 (141 mg, 0.55 mmol, 1.1 eq) 和 N-甲基苈黄碱 (0.602 mmol, 1.2 eq) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中，加入二甲基吡啶 (61 mg, 0.602 mmol, 1.2 eq)，混合溶液在室温下搅拌 2 h，加入 N-甲基-2-吡咯丁炔 (80 mg, 0.6 mmol, 1.2 eq)，室温下搅拌 0.5 h 后加入异丁醛 (43 mg)，85 °C 下搅拌 5 h，加入饱和氯化铵水溶液 (3 mL)，乙醚萃取 (3×10 mL)。合并的有机溶剂用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥。产品用硅胶柱层析分离得到 102 mg (S)-2-甲基-7-(N-甲基-2-吡咯)-4-庚炔-3-醇，收率为 90.5%。57% ee 值用手性 HPLC 柱测定。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.8 (m, 1H), 6.4 (m, 1H), 5.9 (m, 2H), 3.5 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 2.0 (s, 1H)。

实施例 14

(S)-2-甲基-7-苯基-4-庚炔-3-醇的制备

在氮气保护下, 二氟甲磺酸铯 (94mg, 0.2 mmol, 0.2eq) 和 (1S, 2S) -(+)-*N,N*-二甲基氨基)-1-(4-硝基苯基)-1, 3-丙二醇 (127 mg, 0.602 mmol, 1.2 eq) 的丙酮 (2 mL) 溶液中, 加入喹啉 (1.8mmol, 3.6 eq), 混合溶液在室温下搅拌 2 h, 加入苯丁炔 (61 mg, 0.6 mmol, 1.2 eq), 室温下搅拌 0.5 h 后加入异丁醛 (43 mg), 85 °C 下搅拌 5 h, 加入饱和氯化铵水溶液 (3 mL), 乙醚萃取 (3 × 10 mL)。合并的有机溶剂用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥。产品用硅胶柱层析分离得到 103 mg (S)-2-甲基-7-苯基-4-庚炔-3-醇, 收率为 93%。71% ee 值用手性 HPLC 柱测定。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.4 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 4.38 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.1-2.15 (m, 4H) 2.04 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.05 (dd, J = 6.7 Hz, 6H)。

实施例 15

(*R*)-1-苯基-3-十二碳炔-2-醇的制备

在氮气保护下, 三氟甲磺酸铯 (286 mg, 0.55 mmol, 1.1 eq) 和 (1S, 2S) -(+)-*N,N*-二甲基氨基)-1-(4-硝基苯基)-1, 3-丙二醇 (127 mg, 0.602 mmol, 1.2 eq) 的氯仿 (2 mL) 溶液中, 加入甲基乙基胺 (0.602 mmol, 1.2 eq), 混合溶液在室温下搅拌 2 h, 加入十一碳炔 (91 mg, 0.6 mmol, 1.2 eq), 室温下搅拌 0.5 h 后加入苯甲醛 (64 mg), 0 °C 下搅拌 24 h, 加入饱和氯化铵水溶液 (3 mL), 乙醚萃取 (3 × 10 mL)。合并的有机溶剂用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥。产品用硅胶柱层析分离得到 131 mg (*R*)-1-苯基-2-十二碳炔-1-醇, 收率为 93%。71% ee 值用手性 HPLC 柱测定。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (m, 2H), 7.20 (m, 3H), 5.3 (s, 1H), 2.3 (m, 2H), 1.55 (m, 4H), 1.35 (m, 4H), 0.9-1.0 (m, 13H)。